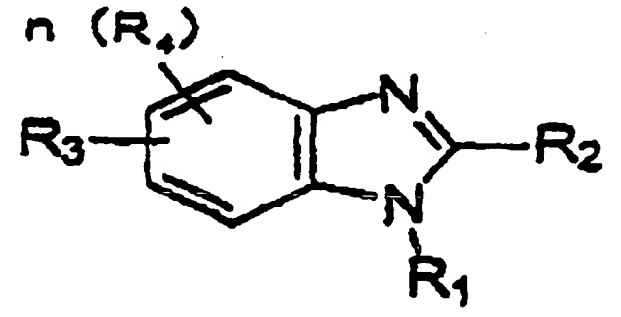
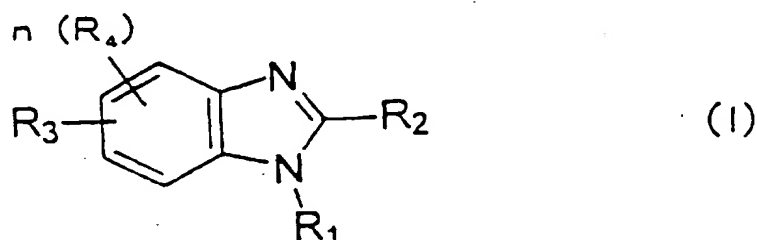




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 235/08, 235/10, 235/22, 235/24, 235/26, 235/28, 235/30, 401/06, 401/12, 405/06, 417/14, 417/10, A61K 31/415, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/24334</p> <p>(43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03858</p> <p>(22) 国際出願日 1996年12月27日(27.12.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/343425 1995年12月28日(28.12.95) JP 特願平8/287676 1996年10月8日(08.10.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-102 Ibaraki, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP) 村井良行(MURAI, Yoshiyuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-302 Ibaraki, (JP) 平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP)</p>		<p>奥 照夫(OKU, Teruo)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP) 澤田弘造(SAWADA, Kouzou)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市吾妻1-4-3-602-301 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 清水初志(SHIMIZU, Hatsushi) 〒300 茨城県土浦市御町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, TR, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Novel benzimidazole derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R₁ represents carboxy, esterified carboxy, carboxamide, amino, amido or sulfonyl. Because of having hypoglycemic or PDE5 inhibitory effects, these compounds or salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complications of diabetes, insulin resistant syndrome, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, hyperglycemia, hypertension, angina pectoris, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal failure, angiostenosis, peripheral vascular disease, apoplexy, chronic reversible obstructive diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by abnormality in intestinal motility, sexual impotence, nephritis, cancerous cachexia, or post-PCTA reconstriction.</p>		

次式 (I)



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

[illegible]

明細書

ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

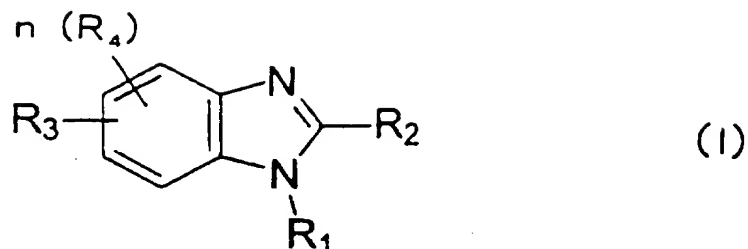
本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又はPDE 5阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポ

テンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性系球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、次式(I)～(IV)および(VIII)～(XIV)で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、系球体疾患(例えば糖尿病性系球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インボテンス(例えば器質的インボテンス、精神的インボテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性系球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。



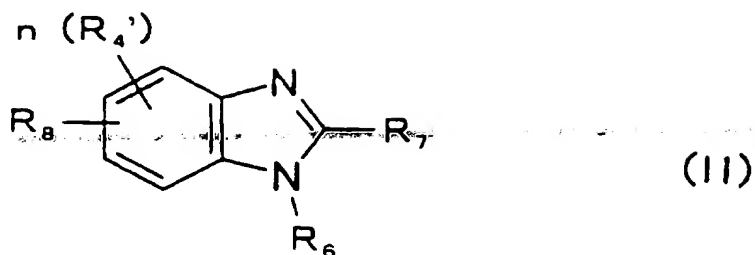
式 (I) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3 はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_3 は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₄は中性の置換基である。

nは0～3の整数を意味する。



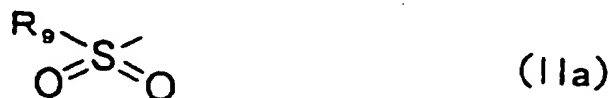
式 (II) 中、R₆は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
 からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R₇は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R₈はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び

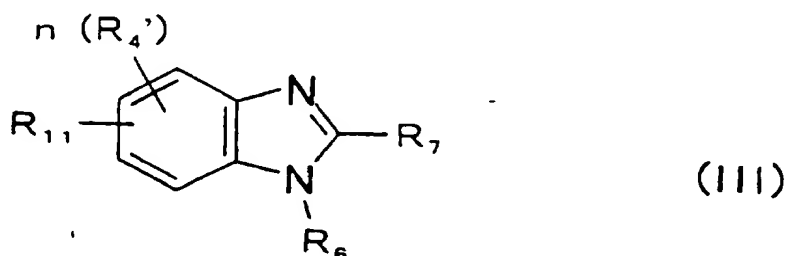


(式 (IIa) 中、R₉は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級ア

ルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、また R_8 は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

$R_{4'}$ はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数を意味する。



式 (III) 中、 R_8 は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

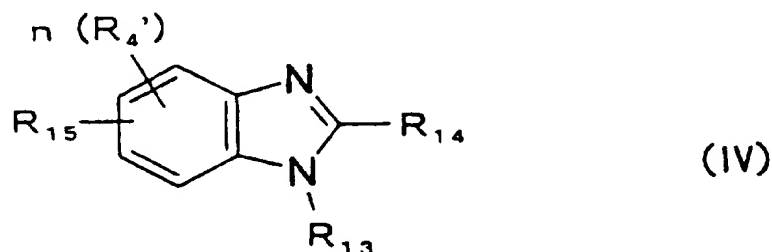
R_{11} は



(式 (IIIa) 中、 R_{12} は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい)で表される置換基であり、 R_{11} は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は0～3の整数を意味する。



式 (IV) 中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

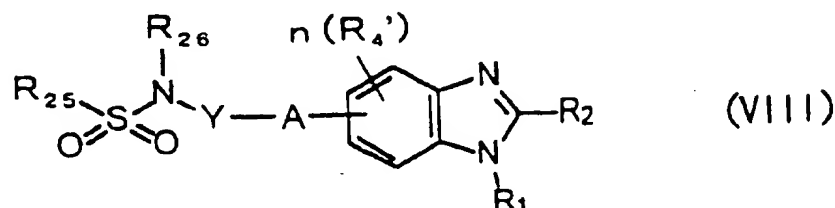
R_{15} は



(式 (IVa) 中 R_{16} は低級アルキル基又はアリール基である。) で表される置換基である。

R_{17} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数である。



式 (VIII) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_{25} は炭素数 8 までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル

基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

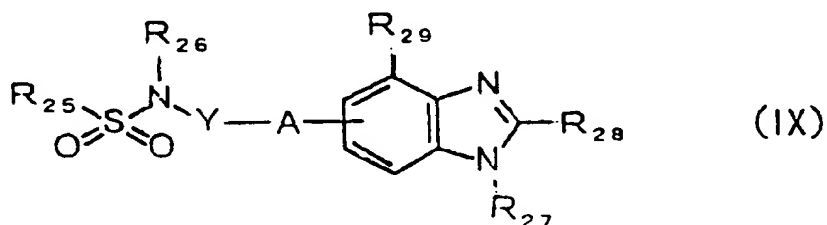
R_{25} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{25} 及び R_{26} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{27} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。



式 (IX) 中、 R_{27} は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換

されていてもよい。

R_{28} は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシ基である。

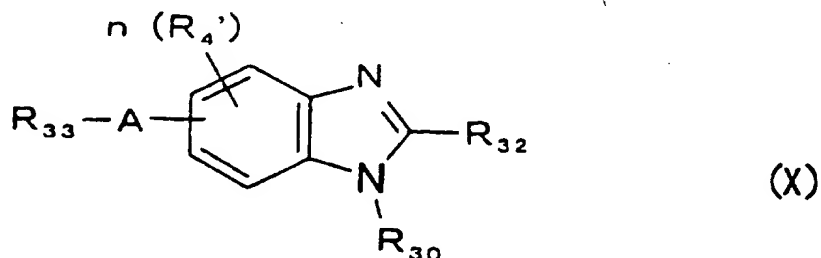
R_{25} は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R_{26} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{25} 及び R_{26} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{29} は水素原子又は低級アルキル基である。



式 (X) 中、 R_{30} は水素原子、低級アルキル基、式



(式 (Xa) 中 R_{31} は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。) で表される置換されていてもよいアリール低級アルキル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルキレンジオキシアリール基であり、該アリール低級アルキル基のアルキル部分はさらに低級アルキルで置換されていてもよい。

R_{32} は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R_{33} はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、(2-シアノアリール) オキシカルボニル基、又は式

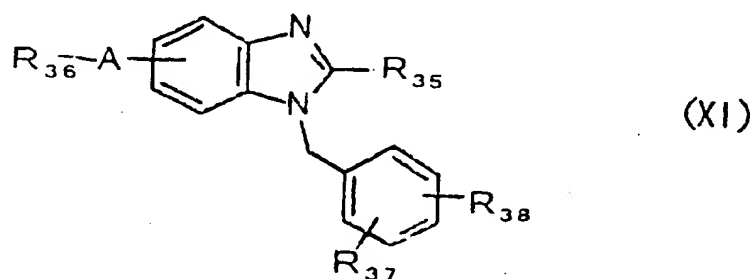


(式 (Xb) 中 Y はカルボニル基又は低級アルキレン基であり、 R_{34} は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である。) で表される置換基である。

A は単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

$R_{4'}$ はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。 $R_{4'}$ にはアルキル基、アラルキル基、アルキニル基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。

R₄' は飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン置換体の場合、ハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。nは0～3の整数を意味する。従って、R₄' が1個、2個、もしくは3個のいずれで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれであってもよい。ただし、R₃₀が水素原子の場合nは0である、すなわちR₄' は結合していない。

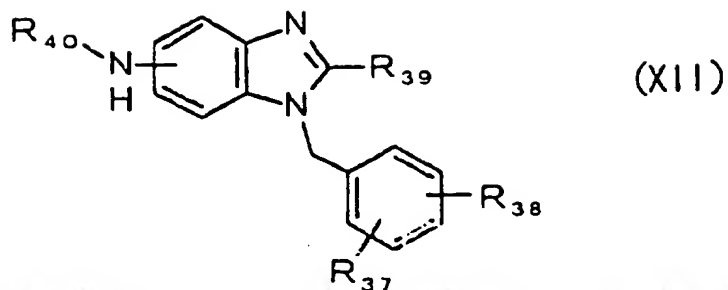


式 (XI) 中、R₃₅は水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R₃₆はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R₃₇及びR₃₈はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

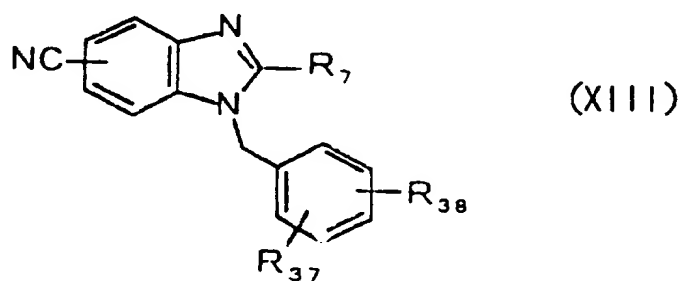
Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、R₃₅が低級アルキル基であるときAは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。



式 (XII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

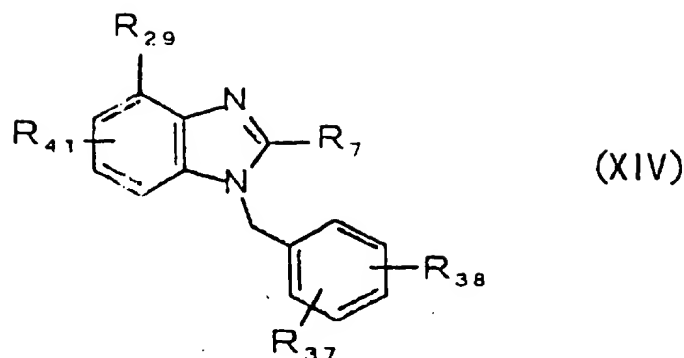
R_{39} は低級アルキル基である。

R_{40} は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。



式 (XIII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。



式 (XIV) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

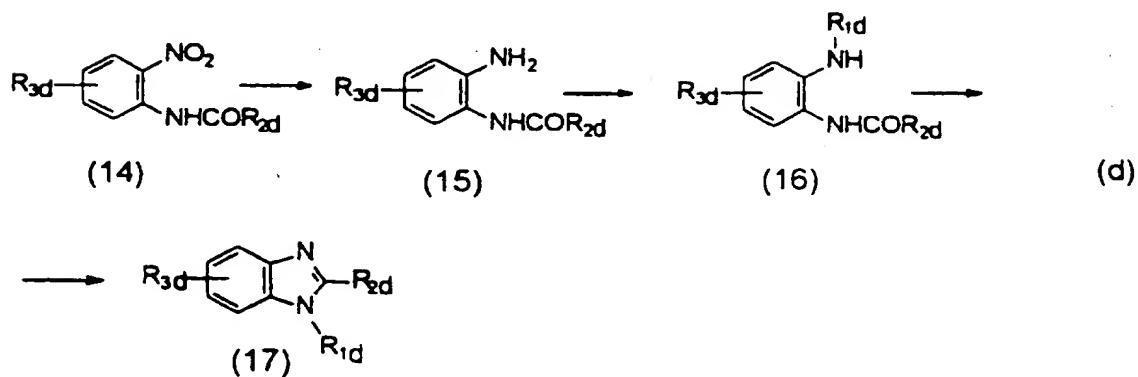
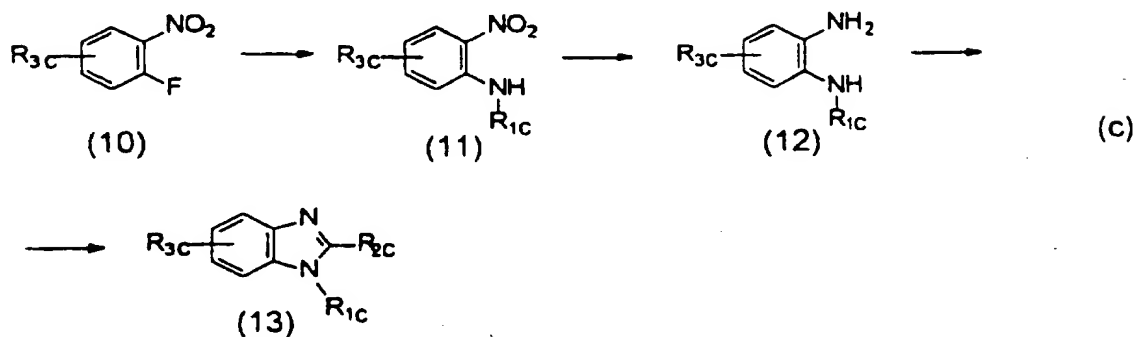
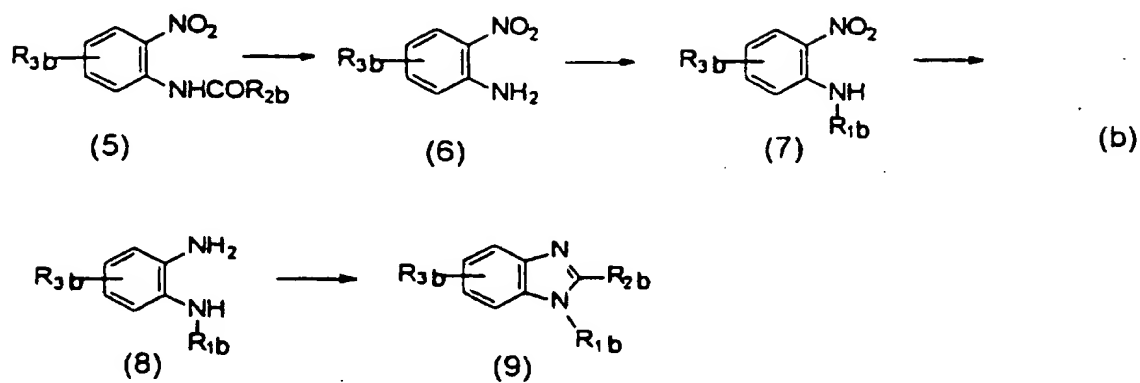
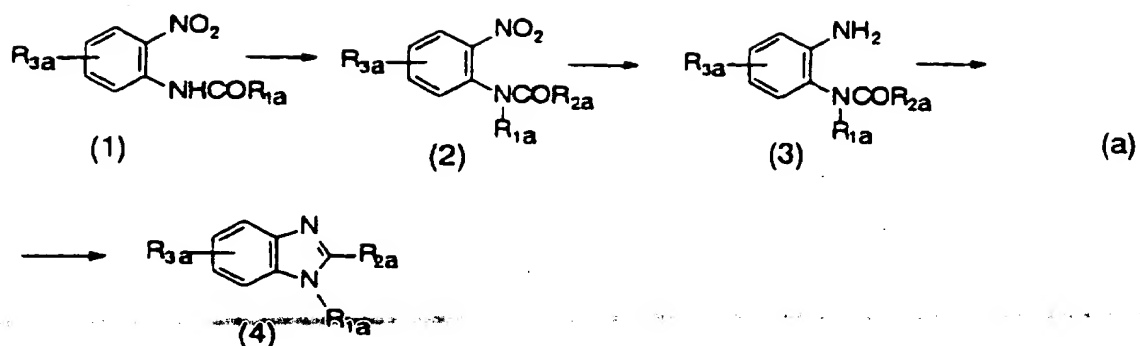
R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

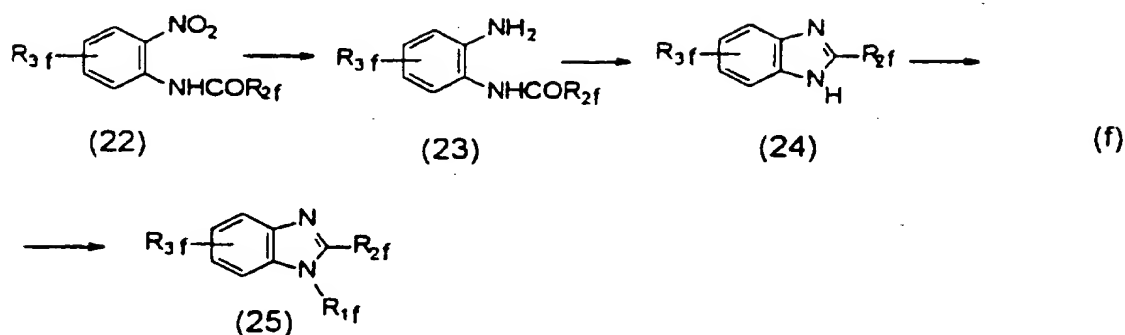
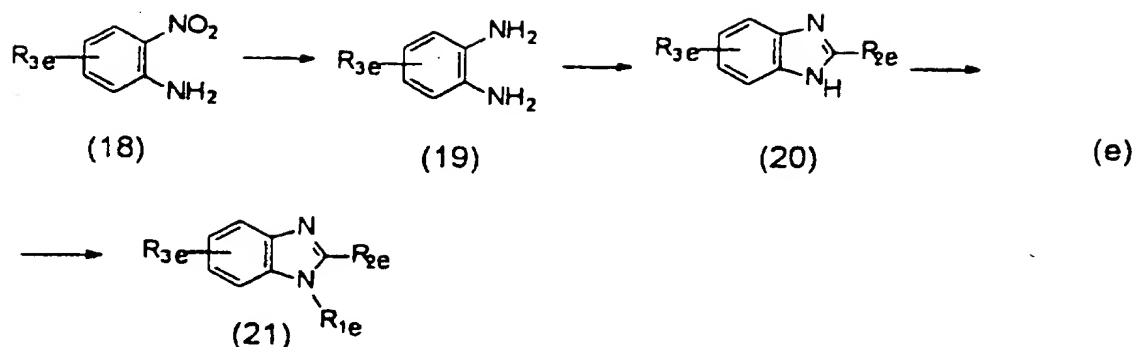
R_{41} は 2-ピリジルカルバモイル基、2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル基、N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル基、ホモピペリジノカルボニル基、[2-(N-オキソ)-ピリジルメチル]カルバモイル基、4-(ジメチルアミノ)ベンジルカルバモイル基、ピペロニルカルバモイル基、N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシ基である。

R_{29} は水素原子又は低級アルキル基であり、 R_{41} が低級アルキルカルボニル基又はカルボキシ基である場合は低級アルキル基である。

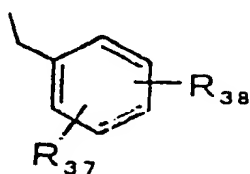
また、本発明は、上記の式 (VIII) ~ (XIV) で表される新規なベンズイミダゾール誘導体又はその塩を提供した。

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下に示す反応式 (a) ~ (f) に従って製造できる。

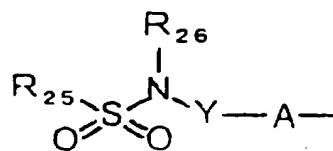




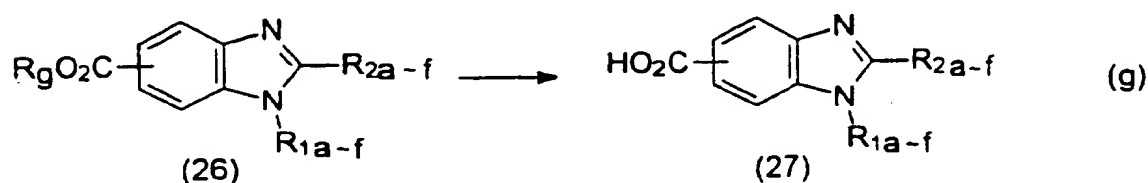
反応式中 $\text{R}_{1e} \sim \text{R}_{1f}$ は前記の R_1 、 R_6 、 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{27} 、 R_{30} 又は式



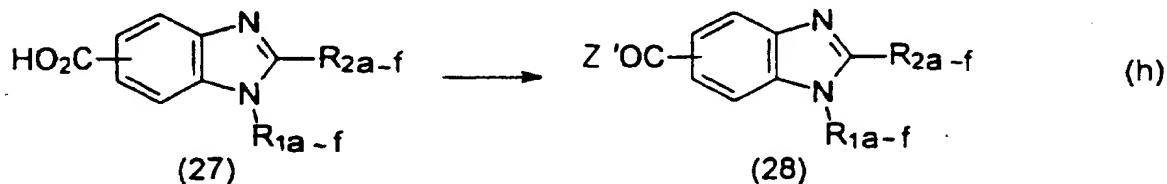
(式中 R_{37} 及び R_{38} は前記と同様の意味を表す) で表される置換ベンジル基から選ばれる。 $\text{R}_{2a} \sim \text{R}_{2f}$ は前記の R_2 、 R_7 、 R_{14} 、 R_{18} 、 R_{28} 、 R_{32} 、 R_{35} 、又は R_{39} のうちから選ばれる。置換基 $\text{R}_{3a} \sim \text{R}_{3f}$ は式



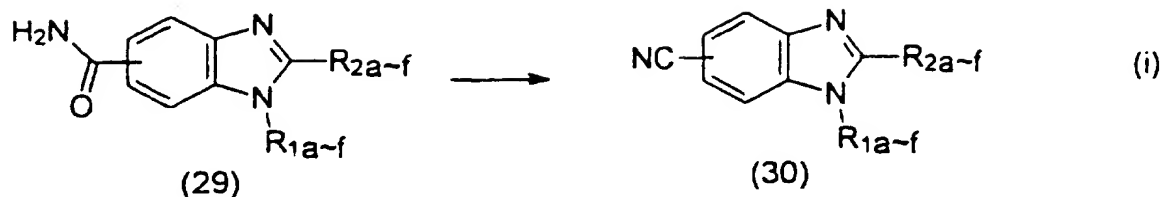
(式中 R_{25} 、 R_{26} 、 Y 及び A は前記と同様の意味を表す)で表される置換基、前記の R_3 、 R_8 、 R_{11} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{24} 、 AR_{33} 、 AR_{36} 、 NHR_{40} 、 CN 又は R_{41} から選ばれる。また、 $R_{3a} \sim R_{3r}$ を規定する置換基は相互に変換可能である。例えば、反応式(g)又は(h)に示す如くエステル化合物(26)は酸化合物(27)又は酸ハライド化合物(28)に変換可能であり、これらにアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、目的のベンズイミダゾールを製造することもできる。あるいは反応式(i)又は(j)又は(k)又は(l)又は(m)又は(n)に示す誘導体化も可能である。これら $R_{3a} \sim R_{3r}$ の変換は反応式(a)～(f)中のいずれの行程で行ってもよく、式中 $R_{1a} \sim R_{1r}$ と $R_{2a} \sim R_{2r}$ の安定性あるいは生成物の単離のしやすさなどによって選ばれる。



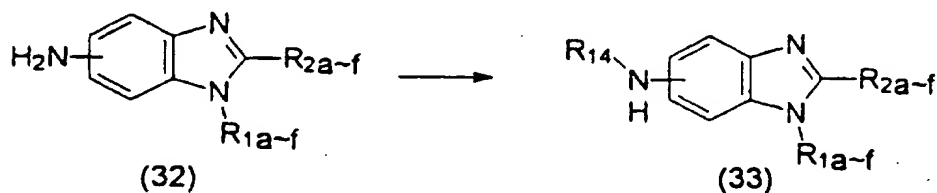
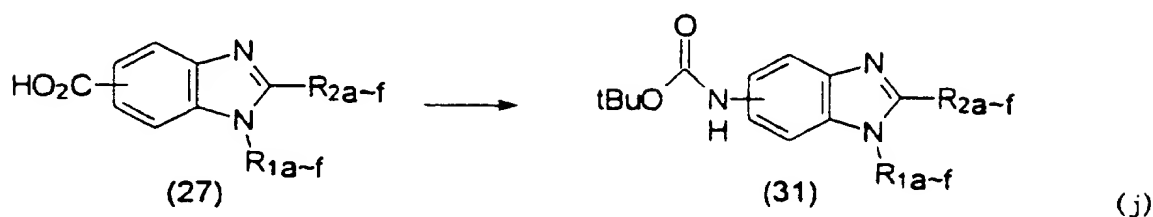
(反応式中 R_9 は低級アルキル基を表し、 $R_{1a} \sim r$ 及び $R_{2a} \sim r$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 Z' は塩素原子あるいは臭素原子を表し、 $R_{1a} \sim r$ 及び $R_{2a} \sim r$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)

反応式 (a) において、式 (1) の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 $R_{1a}Z$ (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化合物を作用することにより、式 (2) の化合物が製造できる。式 (2) の化合物は、1) 酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2) 水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3) 蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4) ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式 (3) の化合物に変換できる。1) の方法で

は式(3)の化合物が反応系中で環化して、式(4)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては1)から4)のいずれの条件でも一部式(4)の化合物が生成する。式(3)の化合物は酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(4)の化合物が製造できる。

反応式(b)において、式(5)の化合物は炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基、あるいは酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸による加水分解あるいは加溶媒分解によって式(6)で表される化合物が製造できる。式(6)の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 $R_{10}Z$ (Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用させることにより、式(7)の化合物が製造できる。式(7)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元などの方法により、式(8)の化合物に変換できる。式(8)の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドあるいは酸無水物から式(9)の化合物が製造できる。

反応式(c)において、式(10)の化合物と $R_{11}NH_2$ で表される化合物から式(11)の化合物が製造できる。式(11)の化合物から式(13)の化合物への変換は反応式(b)における式(7)の化合物から式(9)の化合物への変

換と同様である。

反応式 (d) において、式 (14) の化合物は、1) 水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは2) ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式 (15) の化合物が製造できる。式 (15) の化合物に炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基及び $R_{10}Z$ (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化合物を作用させることにより、式 (16) の化合物が製造できる。式 (16) の化合物から酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式 (17) の化合物が製造できる。

反応式 (e) において、式 (18) の化合物は1) 酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2) 水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3) 蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4) ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式 (19) の化合物に変換できる。式 (19) の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸無水物あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドから式 (20) の化合物が製造できる。式 (20) の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 $R_{10}Z$ (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化合物を作用させることにより、式 (21) の化合物が製造できる。

これらの方法では通常、式 (21) の化合物は R_{10} の置換位置が5位と6位の

混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られ、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

反応式(f)において、式(22)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するか、あるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(23)の化合物に変換できる。1)の方法では式(23)の化合物が反応系中で環化して、式(24)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては1)から4)のいずれの条件でも一部式(24)の化合物が生成する。式(23)の化合物は酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(24)の化合物が製造できる。式(24)の化合物は、反応式(e)における式(20)から式(21)の方法により式(25)のベンズイミダゾール化合物に変換することができる。この方法では通常、式(25)の化合物はR₃₇の置換位置が5位と6位の混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られる。再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

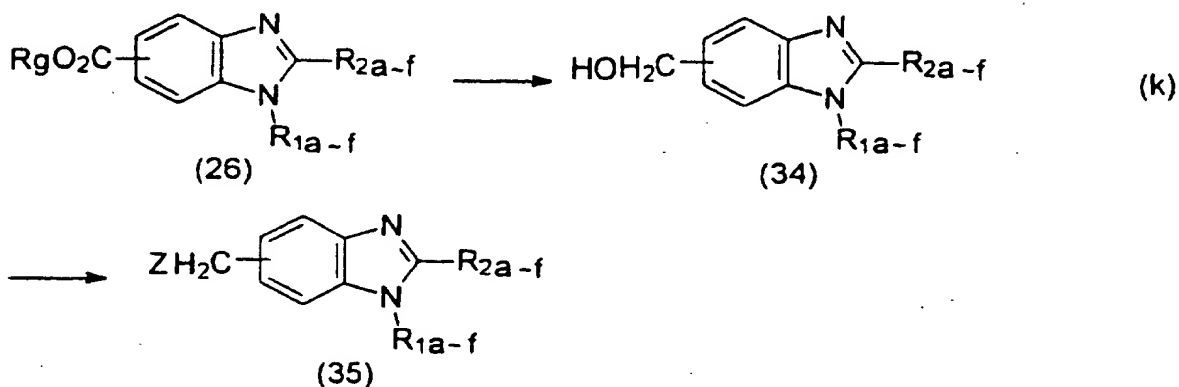
反応式(g)において、式(26)の化合物は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基により加水分解して式(27)の化合物が製造できる。式(27)の化合物はカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(h)において、式(27)の化合物は塩化チオニルあるいは臭化チオニルあるいは三塩化リンあるいは五塩化リンあるいはオキシ塩化リンなどにより

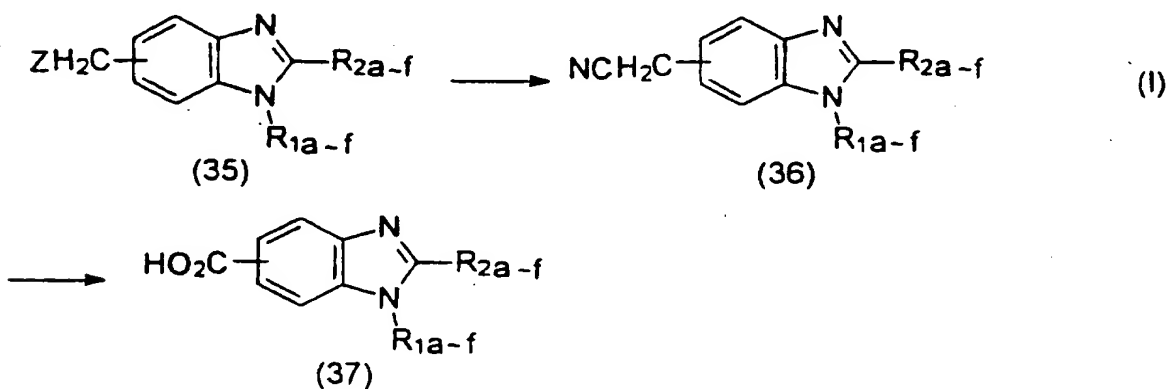
式(28)で表される酸ハライドに変換できる。式(28)の化合物にアミン類あるいはスルホンアミド類を反応させることにより更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(i)において、式(29)の化合物に四塩化チタンを作用させることにより式(30)で表される化合物が製造できる。

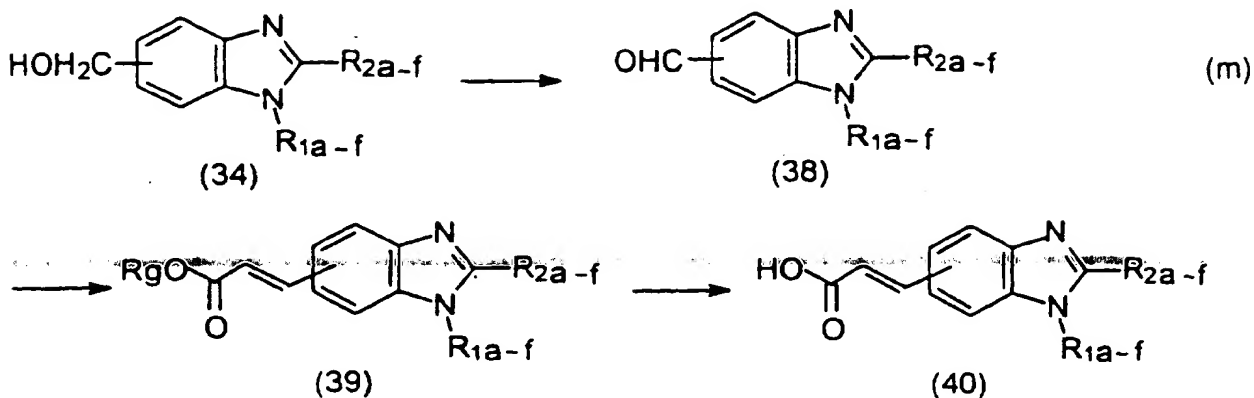
反応式(j)において、t-ブタノールに代表されるアルコール類の存在下、式(27)の化合物とジフェニルフォスホリルアジドに代表されるアジド類を作用させることにより式(31)の化合物が製造できる。式(31)の化合物は酸で分解して式(32)の化合物が得られる。式(32)の化合物とR₄₀Z(Zは塩素原子あるいは臭素原子を表す)で表される化合物から式(33)の化合物が製造できる。



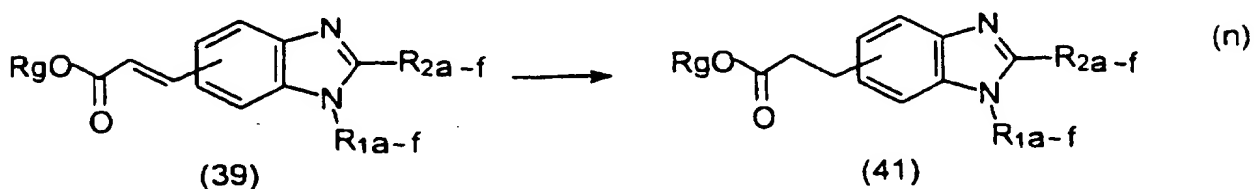
(反応式中R₉、R_{1a}~f及びR_{2a}~fは前記と同様の意味を表し、Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 Z は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 R_e は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 R_e は前記と同様の意味を表す)

反応式 (k) において、式 (26) の化合物は還元して式 (34) の化合物に変換できる。さらに、塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化メタンスルホニル、塩化トルエンスルホニルなどにより式 (35) で表される化合物に変換できる。

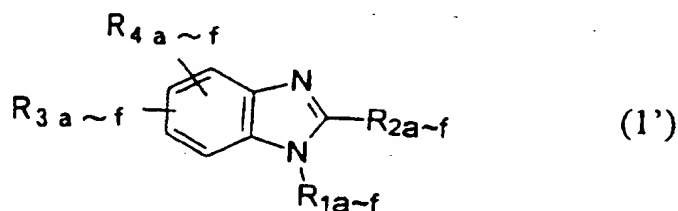
反応式 (1) において、式 (35) の化合物にシアン化ナトリウムあるいはシアン化カリウムを作用させると式 (36) の化合物が製造できる。これを水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式 (37) のカルボン酸が製造できる。

反応式 (m) において、式 (34) の化合物を酸化して得られる式 (38) の化合物にアルキル (トリフェニルフォスフォラニリデン) アセテートを作用させて式 (39) の化合物が得られる。これに水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリ

ウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式(40)のカルボン酸が製造できる。式(35)、(37)又は(40)の化合物をアミン類又はスルホニルアミド類と反応させることにより、更なるベンズイミダゾール化合物を製造することができる。

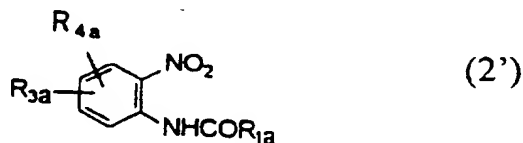
反応式(n)において式(39)の化合物を水素雰囲気下あるいは蟻酸存在下でパラジウム、白金、ルテニウム遷移金属触媒で還元することにより式(41)の化合物が製造できる。

なお、

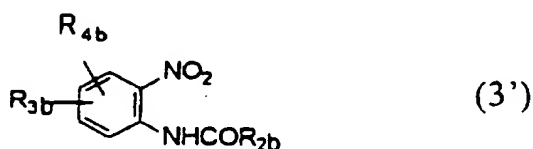


(式中R_{1a}~_f、R_{2a}~_f、R_{3a}~_fは前記と同様の意味を表し、R_{4a}~_fは前記のR₄、R₄'、R₂₉のうちから選ばれる)

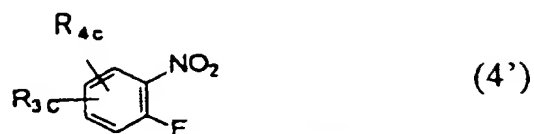
で表される化合物は、反応式(a)~(f)においてそれぞれ出発原料として



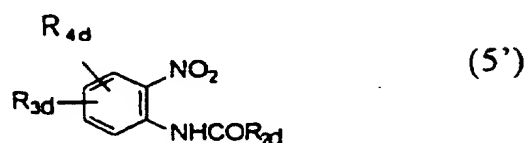
(式中R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}は前記と同様の意味を表し、R_{4a}は前記のR₄、R₄'、R₂₉のうちから選ばれる)



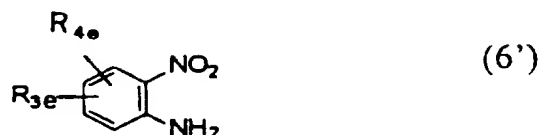
(式中 R_{1b} 、 R_{2b} 、 R_{3b} は前記と同様の意味を表し、 R_{4b} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{29} のうちから選ばれる)



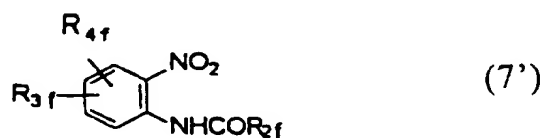
(式中 R_{1c} 、 R_{2c} 、 R_{3c} は前記と同様の意味を表し、 R_{4c} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{29} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1d} 、 R_{2d} 、 R_{3d} は前記と同様の意味を表し、 R_{4d} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{29} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1e} 、 R_{2e} 、 R_{3e} は前記と同様の意味を表し、 R_{4e} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{29} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1f} 、 R_{2f} 、 R_{3f} は前記と同様の意味を表し、 R_{4f} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{29} のうちから選ばれる)

で表される化合物を用いることにより製造できる。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例および詳細を以下に説明する。

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数1～6を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、および1-エチル-1-メチルプロピル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1～3のものが挙げられる。

炭素数7までのアルキル基とはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エ

チルブチル基、3-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、*n*-ヘブチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、4-エチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、および1-プロピルブチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基である。

炭素数8までのアルキル基とはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、*n*-ヘブチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、4-エチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、1-プロピルブチル基、*n*-オクチル基、1-メチルヘブチル基、2-メチルヘブチル基、3-メチルヘブチル基、4-メチルヘブチル基、5-メチルヘブチル基、6-メチルヘブチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-エチルヘキシル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2, 2-ジメチルヘキシル基、3, 3-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、および2-プロピルヘ

ンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基であり、好適には炭素数3～6のものである。

低級アルキレンとはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンなどの炭素数6以下のアルキレンであり、好適には炭素数1～3のものであり、低級アルケニレンとはエテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、および5-ヘキセニレンなどの炭素数6以下のアルケニレンであり、好適には炭素数2～3のものである。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子であり、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキルとはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子が置換した炭素数8までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、および臭素原子が置換した炭素数8まで、より好適には炭素数1～3の直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3

、3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフルオロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2-クロロヘプチル基、2-ブロモヘプチル基、7-フルオロヘプチル基、7-クロロヘプチル基、7-ブロモヘプチル基、およびパーフルオロヘプチル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、2-メチルプロピルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、*t*-ヘキシルオキシ基、*sec*-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルプロピルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、および1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。さらに好適にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、および*t*-ブチルオキシ基などが挙げられ、好適には炭素数1~3のものが挙げられる。

低級シクロアルキル基とは炭素数3~7のシクロアルキル基であり、好適には

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適には炭素数1～4のもの、シクロプロピル基、シクロブチル基が挙げられる。

低級アルコキシ低級アルキル基とは、炭素数8までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基が、炭素数8までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基、メトキシヘプチル基、メトキシオクチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシブチル基、エトキシペンチル基、エトキシヘキシル基、エトキシヘプチル基、エトキシオクチル基、プロピルオキシメチル基、プロピルオキシエチル基、プロピルオキシプロピル基、プロピルオキシブチル基、プロピルオキシペンチル基、*i*-プロピルオキシメチル基、*i*-プロピルオキシエチル基、*i*-プロピルオキシプロピル基、*i*-プロピルオキシブチル基、*i*-プロピルオキシペンチル、ブチルオキシメチル基、ブチルオキシエチル基、ブチルオキシプロピル基、ブチルオキシブチル基、*i*-ブチルオキシメチル基、*i*-ブチルオキシエチル基、*i*-ブチルオキシプロピル基、*i*-ブチルオキシブチル基、*sec*-ブチルオキシメチル基、*sec*-ブチルオキシエチル基、*sec*-ブチルオキシプロピル基、*sec*-ブチルオキシブチル基、*t*-ブチルオキシメチル基、*t*-ブチルオキシエチル基、*t*-ブチルオキシプロピル基、*t*-ブチルオキシブチル基、ペンチルオキシメチル基、ペンチルオキシエチル基、ペンチルオキシプロピル基、ペンチルオキシブチル基、ヘキシルオキシメチル基、ヘキシルオキシエチル基、およびヘキシルオキシプロピル基などが挙げられ、好適には炭素数1～2のアルキルオキシ基が炭素数1～2のアルキル基に結合したものが挙げられる。

トリ低級アルキルシリル低級アルキル基とは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、およびトリプロピルシリル基などが前記の低級アルキル基に結合したものである。

低級アルキルアミノ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルアミノ基である。例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*i*-ペンチルアミノ基、*sec*-ペンチルアミノ基、*t*-ペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、4-メチルペンチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、3-エチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、および1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基が挙げられる。さらに好適には、炭素数1~4のもの、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、および*t*-ブチルアミノ基が挙げられる。

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、および*t*-ブチルチオ基など、炭素数1~4のものが挙げら

れる。

低級アルキルチオ低級アルキル基とは、先に規定した炭素数 6 までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基が、先に規定した炭素数 6 までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。

低級アルコキシカルボニル基とはアルキル部分の炭素数が 6 までの直鎖状および分岐状アルキルオキシカルボニル基である。例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、*i*-ブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、*i*-ペンチルオキシカルボニル基、*sec*-ペンチルオキシカルボニル基、*t*-ペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブチルオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基、*i*-ヘキシルオキシカルボニル基、*t*-ヘキシルオキシカルボニル基、*sec*-ヘキシルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-エチルブチルオキシカルボニル基、2-エチルブチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルオキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルオキシカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシカルボニル基などを挙げられる。さらに好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、*i*-ブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、および *t*-ブチルオキシカルボニル基など、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカノイル基とはアルキル部分の炭素数が 6 までの直鎖状および分岐状アルキルカルボニル基である。例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*t*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、*i*-ペンチルカルボニル基、*sec*-ペンチルカルボニル基、*t*-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、3-メチルブチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基などを挙げられる。

ル基、i-ブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、t-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、i-ペンチルカルボニル基、sec-ペンチルカルボニル基、t-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、n-ヘキシルカルボニル基、i-ヘキシルカルボニル基、t-ヘキシルカルボニル基、sec-ヘキシルカルボニル基、2-メチルペンチルカルボニル基、3-メチルペンチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1,1-ジメチルブチルカルボニル基、2,2-ジメチルブチルカルボニル基、3,3-ジメチルブチルカルボニル基、および1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基などが挙げられる。さらに好適にはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、i-プロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、i-ブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、およびt-ブチルカルボニル基など、炭素数1~4のアルキル基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカンスルホニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルカンスルホニル基である。例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタンスルホニル基、1,1-ジメチルエタンスルホニル基、1-(2-メチルプロパン)スルホニル基、1-ペンタンスルホニル基、2-ペンタンスルホニル基、3-ペンタンスルホニル基、1-(3-メチルブタン)スルホニル基、1,1-ジメチルプロパンスルホニル基、1-ヘキサンスルホニル基、2-ヘキサンスルホニル基、3-ヘキサンスルホニル基、1-(2-メチルペンタン)スルホニル基、1-(3-メチルペンタン)スルホニル基、1-(4-メチルペンタン)スルホニル基、2-エチルブタンスルホニル基、3-エチルブタンスルホニル基、1,1-ジメチルブタンスルホニル基、2,2-ジメチルブタンスルホニル基、3,3-ジメチルブタンスルホニル基、1-エチル-1-メチルプロパンスルホニル基などを挙げることができる。好適には、炭素数1~

4のアルキルスルホニル基が挙げられる。

アリール基とは、本明細書全体において炭素数6～10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。また、そのベンゼン環上およびナフタレン環上に前記のハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基など、スルホニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリール低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、およびナフチルヘキシル基を含み、前記の低級アルキル基に前記のアリール基が結合したものを意味する。

アリール低級アルキルオキシ基は、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基、フェニルペンチルオキシ基、フェニルヘキシルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルペンチルオキシ基等を含み、またそのベンゼン環上およびナフタレン環上に置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル低級アルキル基は、ベンゼンスルホニルメチル基、トルエンスルホニルメチル基、ナフタレンスルホニルメチル基など、前記の低級アルキル基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを意味する。

アリールスルホニルアミノ基は、ベンゼンスルホニルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを含む。

アリールオキシ基は、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基など、酸素原子に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルボニル基は、フェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基など、カルボニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルボニルアミノ基は、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールカルボニル基が結合したものを含む。

アリール低級アルケニル基は、フェニルエテニル基、ナフチルエテニル基など、前記アリール基で置換された炭素数6以下のアルケニル基等を含む。

複素環基としては後記のものが挙げられ、具体的にはビリジル基、キノリル基、イソキノリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チアナフタレニル基、1H-1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ビリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等を含み、これらは、例えばハロイソキノリル基、メチルイソキノリル基のように前記のハロゲン原子、低級アルキル基で置換されたものも含む。

複素環低級アルキル基とは、例えばビリジルメチル基等のように前記の複素環基により置換された前記の低級アルキル基を意味し、ハロ複素環低級アルキル基とは、前記の複素環低級アルキル基の複素環がハロゲンで置換されたものである。

複素環低級アルキルアミノ基とは、例えばビリジルメチルアミノ基等のように前記の複素環低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、複素環低級アルキルカルバモイル基とは、例えばビリジルメチルカルバモイル基等のように前記の複素環低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味する。

また、単にビリジル基といった場合は、2-ビリジル基、3-ビリジル基、および4-ビリジル基を含み、結合位置を規定するものではない。同様に他の複素

環基についても結合位置を規定するものではない。

低級アルキレンジオキシベンジル基とは、メチレンジオキシベンジル基、エチレンジオキシベンジル基、およびプロピレンジオキシベンジル基などである。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも1個の複素原子を有する飽和または不飽和の単環または多環複素環基を意味する。

より好ましい例としては、下記の複素環基、

—窒素原子1ないし5個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル（たとえばテトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニルなど）、ジヒドロトリアゾロピリダジニルなど；

—硫黄原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）またはそのS, S-二酸化物、たとえばジチアナフタレニル（たとえば4H-1, 3-ジチアナフタレニル、1, 4-ジチアナフタレニルなど）、ベンゾチオフェニルまたはそのS, S-二酸化物（たとえばベンゾ[a]チオフェニルまたはそのS, S-二酸化物、ベンゾ[b]チオフェニルまたはそのS, S-二酸化物など）など；

—窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのN-オキサイド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）、ジヒドロトリアジニル（たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニルなど）など；

—窒素原子 1 ないし 4 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の飽和複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど；

—酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 7 ないし 12 員、好ましくは 9 または 10 員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

—酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば 1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

—酸素原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど；

—硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 7 ないし 12 員、好ましくは 9 または 10 員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；

—硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（たとえば 1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリルなど）など；

—硫黄原子 1 ないし 2 個および窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど；

—硫黄原子 1 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 または 6 員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど；などを挙げることができる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、下記に示すものを挙げることができる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、この低級アルキルエステルは適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例としては、たとえば低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル〔たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ヒバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（または2-）アセトキシエチルエステル、1-（または2-、または3-）アセトキシプロピルエステル、1-（または2-、または3-、または4-）アセトキシブチルエステル、1-（または2-）プロピオニルオキシエチルエステル、1-（または2-、または3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（または2-）ブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヒバロイルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-（または2-）ペンタノイルオキシエチルエステルなど〕、低級アルカンシルホニル（低級）アルキルエステル（たとえば2-メシリエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなど）；低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル〔たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（または2-）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソプロポキシカ

ルボニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、または（5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）（低級）アルキルエステル[たとえば（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）エチルエステルなど]；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステル；などを挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル（またはニトロフェニル）（C1-C4）アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

好適な「アミド化されたカルボキシ基」としては、以下のものを挙げることができる。

カルバモイル基、

モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基（低級アルキル基は前記のものを挙げ

ることができる) [例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、*n*-ブチルカルバモイル、*t*-ブチルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-(ピリジルメチル)カルバモイル等]、

アリール低級アルキルカルバモイル基 (アリール基および低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばベンジルカルバモイル、3, 4-メチレンジオキシベンジルカルバモイル、ジアミノベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル]、

炭素数3~7のシクロ低級アルキルカルバモイル基 (シクロ低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等]、

アリールカルバモイル (アリール基は前記のものを挙げることができる) [例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等]、

複素環カルバモイル基 (複素環は前記のものを挙げることができる) [例えばチアゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、トリアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-ピリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル等]、

複素環低級アルキルカルバモイル基 (複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばモルホリノエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等]、

窒素原子が窒素含有複素環の一員となっている*N*-置換カルバモイル (例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-バーヒドロアゼビニルカルボニル、1, 1-ジオキソチアゾリジニルカルボニル、ビペリジノカルボニル、1-ビペラジニルカルボニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ビペラジニルカルボニル、カルボキシピロリジノカルボニル等)、

置換スルホニルカルバモイル基など。

また該置換スルホニルカルバモイル基の置換基としては、前記の、炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、またはアリール基等が挙げられ、~~該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基またはニトロ基等で置換されていてもよい。~~具体的には、ナフチルスルホニルカルバモイル、ベンゼンスルホニルカルバモイル、ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル、トリハロベンゼンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベンゼンスルホニルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルベンゼンスルホニルカルバモイル、炭素数1～8のアルキルスルホニルカルバモイル（~~メ~~ブチルスルホニルカルバモイル、ブチルスルホニルカルバモイル、プロピルスルホニルカルバモイル、イソプロピルスルホニルカルバモイル、メチルスルホニルカルバモイル、オクチルスルホニルカルバモイル、ペンチルスルホニルカルバモイル、イソペンチルスルホニルカルバモイル、ヘキシルスルホニルカルバモイル等）、トリハロ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、フェニル（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、トリ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルキルチオ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、キノリルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、スルホン酸、カルバミン酸などから誘導されたアシルを挙げることができる。

この脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえば低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリ

ル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど) などのアルカノイル、低級アルキルスルホニル (たとえばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど) などのアルキルスルホニル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル (たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、低級アルコキシカルボニル (たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなど) などのアルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル (たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなど) などのアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル (たとえばアクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイルなど) などのアルケノイル、シクロ (低級) アルカンカルボニル (たとえばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなど) などのシクロアルカンカルボニルなどを挙げることができる。

芳香族アシルとしては、C6-C10アロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど)、N-(C6-C10) アリールカルバモイル (たとえばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイルなど)、C6-C10アレーンスルホニル (たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど) などを挙げることができる。

複素環アシル、たとえば複素環カルボニル; 複素環 (低級) アルカノイル (たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど); 複素環 (低級) アルケノイル (たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど); 複素環グリオキシロイル; 複素環スルフィニル; 複素環スルホニル; などを挙げることができる。

芳香族基で置換された脂肪族アシルとしては、フェニル (低級) アルコキシカ

ルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などのアラルコキシカルボニルなどを挙げることができる。

これらのアシル基は、1個またはそれ以上の適当な置換基、例えばニトロなどでさらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとしては、ニトロアラルコキシカルボニル（たとえばニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジリエチレンアミンなどの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、式 (IX) で表されるベンズイミダゾール誘導体では、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-プロパンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]アクリルアミド、N-ベンゼンスルホニル-2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]アセトアミド、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(3-クロ

ロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α -トルエンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(2,5-ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、6-(2-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルアミノベンズイミダゾール、2-アミノ-6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピ

ルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-ヘプチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-クロロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-i-プロピルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-フェニルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-ベンジルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルアミノメチル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]プロピオンアミド、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(8-キノリンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-t-ブチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(トリフル

オロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル
 -2-メチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスル
 ホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキ
 シベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミ
 ダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-
~~メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロ~~
 パンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-エタンスルホニルカルバモ
 イル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(プロパンスルタム
 -1-イルカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベ
 ンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-シクロプロピル
 ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニル
 カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(3-メ
 チルブタン) スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジ
 ル)-6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、7-(
 1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[1-[3-(トリメチルシリル)プロ
 パン]スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、4-(1-ブタンスルホニルカル
 バモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベン
 ジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミ
 ダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イ
 ル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-エタンスルホニルカルバモイル
)-1-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6
 -(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル
]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキシ
 エタン) スルホニルカルバモイル] -2-メチルベンズイミダゾール、1-(2
 -クロロベンジル) -6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル) -2-メチ

ルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-[1-[3-(メチルチオ)プロパン]スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-[1-(3-メチル)ブタンスルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル] ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(2-ピリジル)ベンジル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-(ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、1-[(4-ベンゾイルアミノ)ベンジル]-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル] ベンズイミダゾール、1-[(4-ベンゾイル)ベンジル]-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-[4-

(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール、1- (ジベンゾフラン-2-イルメチル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1- (2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール、及び 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1- [3- (4-プロモイソキノリル) メチル] ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (X) で表されるものとしては、具体的には、1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-N-プロピル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-6-(2-シアノベンジロキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキ

シ-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-シアノベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(ビフェニル-2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-メチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-プロピル-1-i-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-n-ブチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-2-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリ

ジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、~~1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、~~1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)アミノメチル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-メチルベンズイミダゾール、4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミ

ダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-6-(n-ブチルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(フェニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラゾール-5-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、

1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル- (1,3,4-トリアゾール-2-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (3-ピリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (4-ピリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2,4-ジクロロベンジル) -2,4, -ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1- (2,4-ジクロロベンジル) -2,4, -ジメチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1- (4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール、1- (4-アミノベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1- [(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1- [(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1- [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイミダゾール、1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル- [4- (2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール、1- (ジベンゾフラン-2-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1- (ジベンゾフラン-2-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル- (2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール、1-

(2, 4-ジクロロベンジル) -2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール、及び6-カルボキシ-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XI) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸、1-(2-クロロベンジル)-6-[2-(ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール及び6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XII) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、6-t-ブトキ

シカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール、6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-アミブ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール及び6-(1-ブタンシルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XIII) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-n-プロピルベンズイミダゾールなどが挙げられ、式 (VI) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-ビペロニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモビペリジノカルボニル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(ビペロニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、2-[[1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール-6-イル]カルボニルアミノメチル]ピリジン-1-オキサイド、及び1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチ

ル-6-(2-ビリジルカルバモイル)ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

また本発明は以下の新規なベンズイミダゾール誘導体、即ち1-(2-プロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ペンチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-ホルホルノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-ホルホルノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、

1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ピリジルメチル)カルバモイル]ベン
ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ピリジルメチル)カ
ルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピ
リジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチ
ル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2
-クロロベンジル)-7-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2
-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ピリジルメチルカルバモイル)ベンズイ
ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミ
ダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイ
ミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾー
ル、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾ
ール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベ
ンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル
)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニ
ル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチル
ベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
ズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズ
イミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
ズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベ
ンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイ
ミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾ
ール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミ
ダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズ
イミダゾール、6-カルボキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダ
ゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボ

キシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エ

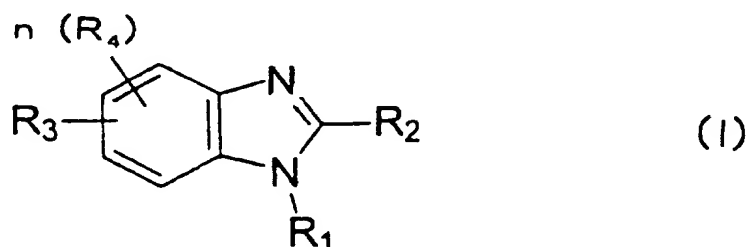
トキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、及び6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールもその範囲を含む。

以上に述べた本発明のベンズイミダゾール誘導体及びそれらの医薬として許容される塩は、血糖効果活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、及び高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、PCTA後の再狭窄の種々の疾患の治療及び予防にも有用である。

また本発明者らは、本発明者らが特開平5-222000において開示したc

ーGMPホスホジエステラーゼ阻害剤としてのベンズイミダゾール誘導体においても新たに前記活性を示すことを認め、これらベンズイミダゾール誘導体が前記化合物と同様な治療剤又は予防剤として有効であることを見出した。

即ち本発明は、次式 (I)



(式 (I) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3 はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_3 は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4 は中性の置換基である。 R_4 にはハロゲン原子、又はアルキル基、アラルキル基、アルキニル基、低級アルキルオキシ基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。 R_4 は、炭化水素基である場合、飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン原子及びハロゲン置換体の場合、そのハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。

n は0～3の整数を意味する。従って、 R_4 が1個、2個、もしくは3個のいずれで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれであってもよい。)で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症

候群)、インボテンス(例えば器質的インボテンス、精神的インボテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を含む。

式(I)で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体的な例としては、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-2-ブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシカルボニルベンジル)ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(2-トリフルオロメチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-イソプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-カルボキシベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルボキシ-1-(4-カルボキシベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)イミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-ジメチルカルバモイルベンズイミ

ダゾール、6-（ベンジルカルバモイル）-2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-ホルホルノカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルバモイル-（2-クロロベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-（4-メチルピペラジニル）カルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-（メチルカルバモイル）ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-プロピルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-5-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-（イソプロピルカルボニル）ベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-クロロホルミル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（メチルカルバモイル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（エチルカルバモイル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（イソプロピルカルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（ピペリジノカルボニル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（ホルホルノカルボニル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（2-ホルホルノエチル）カルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジニル〕カルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-2-プロピル-6-（2-ピリジルメチル）カルバモイルベンズイミダゾール及び1-（2-クロロベンジル）-2-プロピル-6-〔4-（4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル）ブチル〕カルバモイルベンズイミダゾールが挙げられる。

この発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分とし

て含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件および疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、 $1 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 、筋注や静注の場合 $0.1 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$ を一日に $1 \sim 4$ 回投与する。

図面の簡単な説明

図1は、化合物(42)から化合物(47)までの化学式を示す図である。

図2は、化合物(48)から化合物(53)までの化学式を示す図である。

図3は、化合物(54)から化合物(59)までの化学式を示す図である。

図4は、化合物(60)から化合物(65)までの化学式を示す図である。

図5は、化合物(66)から化合物(71)までの化学式を示す図である。

図6は、化合物(72)から化合物(77)までの化学式を示す図である。

図7は、化合物(78)から化合物(83)までの化学式を示す図である。

図8は、化合物(84)から化合物(89)までの化学式を示す図である。

図9は、化合物(90)から化合物(95)までの化学式を示す図である。

図10は、化合物(96)から化合物(101)までの化学式を示す図である。

。

図11は、化合物(102)から化合物(107)までの化学式を示す図である。

図12は、化合物(108)から化合物(113)までの化学式を示す図である。

図13は、化合物(114)から化合物(119)までの化学式を示す図である。

図14は、化合物(120)から化合物(125)までの化学式を示す図である。

図15は、化合物(126)から化合物(131)までの化学式を示す図である。

図16は、化合物(132)から化合物(137)までの化学式を示す図である。

図17は、化合物(138)から化合物(143)までの化学式を示す図である。

図18は、化合物(144)から化合物(149)までの化学式を示す図である。

図19は、化合物(150)から化合物(155)までの化学式を示す図である。

図20は、化合物(156)から化合物(161)までの化学式を示す図である。

図21は、化合物(162)から化合物(167)までの化学式を示す図である。

図22は、化合物(168)から化合物(173)までの化学式を示す図である。

図23は、化合物(174)から化合物(179)までの化学式を示す図である。

図24は、化合物(180)から化合物(185)までの化学式を示す図である。

図 2 5 は、化合物 (1 8 6) から化合物 (1 9 1) までの化学式を示す図である。

図 2 6 は、化合物 (1 9 2) から化合物 (1 9 7) までの化学式を示す図である。

図 2 7 は、化合物 (1 9 8) から化合物 (2 0 3) までの化学式を示す図である。

図 2 8 は、化合物 (2 0 4) から化合物 (2 0 9) までの化学式を示す図である。

図 2 9 は、化合物 (2 1 0) から化合物 (2 1 5) までの化学式を示す図である。

図 3 0 は、化合物 (2 1 6) から化合物 (2 2 1) までの化学式を示す図である。

図 3 1 は、化合物 (2 2 2) から化合物 (2 2 7) までの化学式を示す図である。

図 3 2 は、化合物 (2 2 8) から化合物 (2 3 3) までの化学式を示す図である。

図 3 3 は、化合物 (2 3 4) から化合物 (2 3 9) までの化学式を示す図である。

図 3 4 は、化合物 (2 4 0) から化合物 (2 4 5) までの化学式を示す図である。

図 3 5 は、化合物 (2 4 6) から化合物 (2 5 1) までの化学式を示す図である。

図 3 6 は、化合物 (2 5 2) から化合物 (2 5 7) までの化学式を示す図である。

図 3 7 は、化合物 (2 5 8) から化合物 (2 6 3) までの化学式を示す図である。

図38は、化合物(264)から化合物(269)までの化学式を示す図である。

図39は、化合物(270)から化合物(275)までの化学式を示す図である。

図40は、化合物(276)から化合物(281)までの化学式を示す図である。

図41は、化合物(282)から化合物(287)までの化学式を示す図である。

図42は、化合物(288)から化合物(293)までの化学式を示す図である。

図43は、化合物(294)から化合物(299)までの化学式を示す図である。

図44は、化合物(300)から化合物(305)までの化学式を示す図である。

図45は、化合物(306)から化合物(311)までの化学式を示す図である。

図46は、化合物(312)から化合物(316)までの化学式を示す図である。

図47は、化合物(317)から化合物(322)までの化学式を示す図である。

図48は、化合物(323)から化合物(328)までの化学式を示す図である。

図49は、化合物(329)から化合物(334)までの化学式を示す図である。

図50は、化合物(335)から化合物(340)までの化学式を示す図である。

図5 1は、化合物(3 4 1)から化合物(3 4 6)までの化学式を示す図である。

図5 2は、化合物(3 4 7)から化合物(3 5 2)までの化学式を示す図である。

図5 3は、化合物(3 5 3)から化合物(3 5 8)までの化学式を示す図である。

図5 4は、化合物(3 5 9)から化合物(3 6 4)までの化学式を示す図である。

図5 5は、化合物(3 6 5)から化合物(3 7 0)までの化学式を示す図である。

図5 6は、化合物(3 7 1)から化合物(3 7 6)までの化学式を示す図である。

図5 7は、化合物(3 7 7)から化合物(3 8 2)までの化学式を示す図である。

図5 8は、化合物(3 8 3)から化合物(3 8 6)までの化学式を示す図である。

本発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

<製造例1；3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(247mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に水素化ナトリウム(100mg、60%油中懸濁液)を窒素雰囲気中、室温下で数回に分けて添加した。反応懸濁液を同温度で1時間攪拌し、2-ブロモベンジルブロマイド(244mg)のN,N-

ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を 10 分に亘って徐々に滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、氷水中に注いだ。析出した油状物質を塩化メチレンで抽出し、有機溶媒層を水洗、乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーに展開し、25%酢酸エチル/n-ヘキサンで溶出して黄色油状の 3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (540 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (3H, t, J=8Hz), 1.48 (3H, t, J=8Hz), 1.68 (2H, sextet, J=8Hz), 2.03 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.08-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例 2 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ベンゾイルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (450 mg) と 2-クロロベンジルブロマイド (243 mg) より製造例 1 と同様の方法で黄色結晶の 3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (480 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.35 (3H, t, J=8Hz), 4.35 (2H, q, J=8Hz), 4.76 (1H, bd, J=15Hz), 5.82 (1H, bd, J=15Hz), 7.10-8.00 (12H, m)。

mp : 111-113°C。

<製造例 3 ; 3-[N-(2-フルオロベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (300 mg) と 2-フルオロベンジルブロマイド (243 mg) より製造例 1 と同様の方法で黄色油状の 3

－[N－(2－フルオロベンジル)ブチリルアミノ]－4－ニトロ安息香酸エチル(394mg)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.85 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.65 (2H, sextet, J=8Hz), 1.98 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J=10Hz), 5.25 (1H, d, J=10Hz), 6.88 (2H, t, J=8Hz), 7.08 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.41 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.69 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例4 ; 3－[N－(4－フルオロベンジル)ブチリルアミノ]－4－ニトロ安息香酸エチルの製造>

3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル(300mg)と4－フルオロベンジルブロマイド(243mg)より製造例1と同様の方法で黄色油状の3－[N－(4－フルオロベンジル)ブチリルアミノ]－4－ニトロ安息香酸エチル(400mg)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.37 (3H, t, J=8Hz), 1.56-1.76 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.32-4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5.23 (1H, d, J=14Hz), 6.95 (2H, t, J=8Hz), 7.10 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.47 (1H, d, J=1Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例5 ; 3－[N－(2－シアノベンジル)ブチリルアミノ]－4－ニトロ安息香酸エチルの製造>

3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル(200mg)と2－シアノベンジルブロマイド(154mg)のN,N－ジメチルホルムアミド溶液に炭酸カリウム(296mg)を加え、20℃で3時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水と食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、黄色油状の3－[N－(2－シアノベンジル)ブチ

リルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル (330 mg) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.86 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.67 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.02 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.28-4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.61 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.22 (1H, dd, $J=1, 10\text{Hz}$)。

<製造例 6>

製造例 5 と同様の方法により、下記化合物を製造した。

<製造例 6 - 1 ; 3 - [N - (3 - フルオロベンジル) ブチリルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.86 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.68 (2H, m), 2.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.36 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.85-7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=10, 1.5\text{Hz}$)。

<製造例 6 - 2 ; 4 - ニトロ - 3 - [N - (2 - ピリジルメチル) n - ブチリルアミノ] 安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

[化合物の物性]

黄色油状。

<製造例 6 - 3 ; 3 - [N - (2, 6 - ジクロロベンジル) ブチリルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70

(2H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 7.10-7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=7.5$ 及び 1.5Hz)。

mp : 85-89°C。

<製造例 6-4 ; 3-[N-(3-メチルベンジル)プロピオニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

[化合物の物性]

黄色油状。

<製造例 6-5 ; 3-[N-(2-フルオロベンジル)シクロプロパンカルボニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.60-0.71 (2H, m), 0.99-1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=7.5$ 及び 2Hz)。

<製造例 6-6 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)シクロブタンカルボニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.37 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.68-1.87 (4H, m), 2.22-2.58 (2H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.23-4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.14-7.24 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$)。

<製造例 6-7 ; 3-シクロブタンカルボニルアミノ-4-ニトロ安息香酸エ

チル>

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.43 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.86-2.19 (2H, m), 2.22-2.54 (4H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=10$, 2Hz), 8.26 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 9.45 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

mp : 94-96°C.

<製造例7 ; 3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (7.00 g) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に塩化オキサリル (3.91 ml) を滴下、氷冷下で1時間、室温で2時間半攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気中氷冷下、アンモニア水 (28%) 中に滴下した。反応液を1時間攪拌後、水、酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取 (ca. 8 g)。濾液を分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を得た。析出した固体と残渣を合わせ、熱酢酸エチルで洗浄、濾取する事により、3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミド (4.94 g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, $J=9$, 2Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs).

Mass (FAB) : 224.

<製造例8 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミドの製造>

製造例7と同様な方法で化合物から3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミドを製造した。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ) : 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.06 (1H, d,

$J=15\text{Hz}$), 7.22-7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.22 (1H, br s)。

<製造例9 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズニトリルの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、四塩化チタン (1.70 ml) のジクロロメタン溶液 (4 ml) に、1,4-ジオキサン (30 ml) を滴下後、3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミド (2.70 g) の1,4-ジオキサン溶液 (65 ml) を滴下した。15分攪拌後、トリエチルアミン (3.14 g) を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [200 ml, n-ヘキサン-酢酸エチル (4-1)] にて精製し、3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズニトリル (1.21 g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.18-7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)。

Mass (FAB) : 300。

IR (Nujol) : 2250cm^{-1} 。

<製造例10 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリルの製造>

3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミド (850 mg) の1,4-ジオキサン (10 ml) 溶液に、35%塩酸 (1 ml) を加え4日間加熱還流をした。反応液を減圧留去後、水、クロロホルムの混合液中にあげ分液した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [50 ml, クロロホルム] にて精

製し、3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリル (230 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 4.65 (2H, d, J=6Hz), 6.93 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.10 (1H, d, J=2Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.45 (1H, br s)。

Mass (FAB) : 258。

IR (Nujol) : 2220cm⁻¹。

<製造例 11 ; 4-アミノ-3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]ベンズニトリルの製造>

3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリル (261 mg)、メタノール (15 ml)、1,4-ジオキサン (3 ml) の混合溶液中に、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、3気圧にて接触還元を行った。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去した。得られた固体をエーテルにて洗浄、濾取する事により、4-アミノ-3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]ベンズニトリル (196 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.39 (2H, d, J=5Hz), 5.57 (1H, t, J=5Hz), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2Hz), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 6.88 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.25-7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (1H, m)。

<実施例 1 ; 1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (42) の合成>

3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (390 mg) と還元鉄 (210 mg) を酢酸 (1 ml) とエタノール (2 ml) の混液に加えてなる懸濁液を激しく攪拌しながら1時間還流した。反応終了後冷却し、セライトにより濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチ

ルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機溶媒層を乾燥した後、溶液を減圧留去すると褐色残渣が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると黄色結晶の1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(42)(160mg)が得られた。

[化合物(42)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.02 (1H, s)。

mp : 134-135°C。

<実施例2 ; 1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(43)の合成>

3-[N-(2-シアノベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(390mg)より実施例1と同様の方法で無色結晶の1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(43)(160mg)を得た。

[化合物(43)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.88 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.62 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)。

mp : 132-134°C。

<実施例3 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール(44)の合成>

3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸

エチル (460 mg) より実施例 1 と同様の方法で黄色結晶の 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール (44) (220 mg) を得た。

[化合物 (44) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (3H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.56 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.18 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.30 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=1Hz), 7.68 (1H, d, J=1Hz), 7.90 (1H, d, J=10Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp : 140-142°C。

<実施例 4 ; 6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (45) の合成>

3-[N-(2-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (390 mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の 6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (45) (160 mg) を得た。

[化合物 (45) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)。

mp : 134-135°C。

<実施例 5 ; 6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (46) の合成>

3-[N-(4-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (400 mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の 6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール

(46) (160 mg) を得た。

[化合物(46)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, J=7Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=1Hz), 8.00 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp : 134–135°C。

<実施例6>

実施例1と同様の方法で以下の化合物を合成した。

<実施例6-1 ; 6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール(47)>

[化合物(47)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.5Hz), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96-8.02 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=4Hz)。

mp : 84–85°C。

<実施例6-2 ; 6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(48)>

[化合物(48)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.39 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, J=8.5 及び 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.5Hz)。

mp : 142–146°C。

<実施例6-3 ; 1-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニ

ル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (49) >

[化合物 (49) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 4.34 (2H, q, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=7.5Hz), 7.39 (2H, d, J=7.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz), 7.91 (2H, d, J=7.5Hz)。

mp : 153-156°C。

<実施例 6-4 ; 1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (50) >

[化合物 (50) の物性]

無色固体。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.95-8.02 (2H, m)。

<実施例 6-5 ; 2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール (51) >

[化合物 (51) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, t, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, d, J=7.5Hz), 8.02 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 122-126°C。

<実施例 6-6 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール (52) >

[化合物 (52) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$).

Mass (FAB) : 308 ($M+1$).

IR (Nujol) : 2210cm^{-1} .

<実施例 6-7 ; 1-(2-クロロベンジル) - 2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (53) >

[化合物 (53) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90-2.21 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.06 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.23 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$).

mp : 111-113°C.

<実施例 6-8 ; 1-(2-クロロベンジル) - 6-エトキシカルボニル-2-n-ペンチルベンズイミダゾール (54) >

[化合物 (54) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.87 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.22-1.47 (7H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.47 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.08 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.19-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=9, 2\text{Hz}$).

<実施例 7 ; 5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) - 2-n-プロピルベンズイミダゾール (55) >

1-(2-クロロベンジル) - 5-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (2.8 g) にエタノール (20 ml) 及び 10%水酸化ナト

リウム水溶液 (10.4 g) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸で pH 6 に調製した。結晶を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、無色固体の 5-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (55) (2.46 g) を得た。

[化合物 (55) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.20 (1H, s)。

<実施例 8>

実施例 7 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

<実施例 8-1 ; 6-カルボキシー-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (56) >

[化合物 (56) の物性]

無色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.97 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.04 (1H, s)。

<実施例 8-2 ; 2-n-ブチル-7-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール (57) >

[化合物 (57) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.27 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)。

<実施例 8-3 ; 6-カルボキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (58) >

[化合物 (58) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.04-1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)。

mp : 224-229°C。

<実施例 8-4 ; 2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (59) >

[化合物 (59) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.20-7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 216-219°C。

<実施例 9 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (60) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール (390 mg) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を含む塩化メチレン (10 ml) に加えて調製された懸濁液に、室温下、数分を要して塩化オキサリル (0.208 ml) を滴下した。同温度で2時間攪拌した後、混合物を減圧濃縮した。残留物にイソプロピルエーテルを加えて粉末化すると1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (60) (450 mg) を白色粉末として得た。本品は不安定であるので精製することなく次の工程の原料物質として用いた。

<実施例 10 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェ

ニルメチルカルバモイル) - 2-n-プロピルベンズイミダゾール (61) の合成>

6-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (400 mg) をN, N-ジメチルホルムアミドを1滴加えた塩化メチレン (3 ml) に溶解した。この溶液に塩化オキサリル (28 mg) を5℃で加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、4-ジメチルアミノベンジルアミン塩酸塩 (271 mg) とトリエチルアミン (1 ml) を塩化メチレン (10 ml) に加えて調製しておいた混液中に室温下で加えた。得られた反応混合物を同温度で1時間攪拌し、水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィーで展開・精製し、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (61) (215 mg) を得た。

[化合物 (61) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, sextet, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=5Hz), 6.36 (1H, d, J=7Hz), 6.72 (2H, d, J=10Hz), 7.07 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=1Hz)。

mp : 155-156℃。

<実施例 11 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (62) の合成>

6-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (200 mg) と4-アミノモルホリン (124 mg) より実施例 10 と同様の方法で1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2

—*n*—プロピルベンズイミダゾール (62) (205 mg) を得た。

[化合物 (62) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp : 195–197°C。

<実施例 12 ; 1—(2—クロロベンジル)—2—*n*—プロピル—6—チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール (63) の合成>

6—カルボキシ—1—(2—クロロベンジル)—2—*n*—プロピルベンズイミダゾール (200 mg) とチオモルホリン (125 mg) より実施例 10 と同様の方法で 1—(2—クロロベンジル)—2—*n*—プロピル—6—チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール (63) (160 mg) を得た。

[化合物 (63) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 2.96 (4H, bt, J=5Hz), 3.88 (4H, bt, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J=1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J=8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz)。

mp : 160–162°C。

<実施例 13 ; 2—*n*—ブチル—1—(2—クロロベンジル)—6—[(2—ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (64) の合成>

6—カルボキシ—2—*n*—ブチル—1—(2—クロロベンジル)ベンズイミダゾール (200 mg) と 2—アミノメチルピリジン (126 mg) より実施例 1

0と同様の方法で2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(64)(230mg)を得た。

〔化合物(64)の物性〕

無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.42 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 1.82 (2H, quintet, $J=8\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.08 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.18-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.62 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.72 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.56 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)。

mp : 175-176°C。

<実施例14; 2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(65)の合成>

2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-5-カルボキシベンズイミダゾール(100mg)より実施例10と同様の方法で2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(65)(170mg)を得た。

〔化合物(65)の物性〕

無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 0.84 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.35 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 1.68 (2H, quintet, $J=8\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1, 10\text{Hz}$), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, $J=1\text{Hz}$)。

mp : 195-198°C。

<実施例 15 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール (66) の合成>

塩化メチレン (10 ml) にモルホリン (298 mg、30%メタノール溶液) を加えて調製した溶液に、室温下 1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (140 mg) を加えた。反応混合物を同温で 1 時間攪拌した後、水洗・乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテルで再結晶して 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール (66) (20 mg) を得た。

[化合物 (66) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=1Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz)、

mp : 193-195°C。

<実施例 16 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (67) の合成>

1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (150 mg) と 2-アミノメチルピリジン (85 mg) より実施例 15 と同様の方法で 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (67) (95 mg) を得た。

[化合物 (67) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7

.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J=5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s)。

mp : 134-135°C。

<実施例 17>

実施例 15 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

<実施例 17-1 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール (68)>

[化合物 (68) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 8.05 (2H, m)。

mp : 206-209°C。

<実施例 17-2 ; 6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (69)>

[化合物 (69) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.71 (6H, m)。

mp : 96°C。

<実施例 17-3 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (70)>

[化合物 (70) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.90-2.21 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.

.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69-7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 183-185°C。

<実施例 17-4 ; (1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (71) >

[化合物 (71) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.80 (2H, d, J=5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.30 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 115-116°C。

<実施例 17-5 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル) カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール (72) >

[化合物 (72) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J=未知), 6.38 (1H, d, J=未知), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs)。

mp : 99°C。

<実施例 17-6 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-ピペロニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (73) >

[化合物 (73) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.54 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, J

=7.5Hz), 6.44 (1H, t, J=5Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.5, 2Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s)。

mp : 131-134°C。

<実施例 17-7 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル
-2-n-プロピルベンズイミダゾール (74)>

[化合物 (74) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.35 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (2H, d, J=7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.85-7.95 (3H, m)。

mp : 168°C。

<実施例 17-8 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[
(4-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (75)>

[化合物 (75) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.49 (2H, d, J=5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, d, J=7.5Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, d, J=7.5Hz), 9.03 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 170-173°C。

<実施例 17-9 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[
(3-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (76)>

[化合物 (76) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.2